

Über den Einfluß des Arsens auf die Neutralschwefelausscheidung.

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Norbert Goldenberg

aus Groß-Felda (Oberhessen)

Über den Einfluß des Arsens auf die Neutralschwefelausscheidung.

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Norbert Goldenberg

aus Groß-Felda (Oberhessen)

Gedruckt mit Genehmigung
der
medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent: Priv. Doz. Dr. med. H. E. Büttner.

Meinen lieben Eltern.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Veranlassung zu der vorliegenden Arbeit gab die Beobachtung von Büttner (1), daß beim Diabetiker die Neutralschwefelausscheidung durch den Urin vermehrt ist. Da der Neutralschwefel nun viel weniger Sauerstoff enthält als der Sulfat- oder Esterschwefel, nimmt Büttner an (2), daß der Diabetiker, ebenso wie er Fette und Kohlehydrate nicht richtig verbrennt, auch die (schwefelhaltigen) Eiweißverbindungen nicht vollständig oxydiert.

Außerdem ist schon seit langem bekannt, daß bei regelmäßiger Zufuhr von kleinen Arsendosen eine Gewichtszunahme erfolgt. Liebesny und Vogl (3) fanden, daß bei chronischer Arsenmedikation der Grundumsatz herabgesetzt ist, und konnten eine pathologische Grundumsatzsteigerung, wie z. B. bei Hyperthyreosen durch Arsen kompensieren. Nach Kramar und Tomscik (4) besteht eine beschleunigende Wirkung des Arsens auf assimilatorische Vorgänge, verursacht durch Hemmung der oxydativen Prozesse im Stoffwechsel. Sie stellten nämlich fest, daß die Hefegärung, ebenso wie die Zellatmung und Gärung der Gewebe durch Arsen-trioxyd gehemmt wird.

Bisher galten drei Grundsätze über den Schwefelstoffwechsel:

Es gibt einen endogenen und einen exogenen Schwefelstoffwechsel. Die Menge der ausgeschiedenen anorganischen Sulfate wird in ausschlaggebender Weise bestimmt durch die Eiweißzufuhr.

2. Der neutrale Schwefel ist unabhängig von der Nahrungszufuhr, denn er wird bei eiweißreicher Kost nicht mehr eher sogar etwas weniger (Folin) (6). Man schloß daraus, daß der neutrale Schwefel aus dem endogenen Stoffwechsel stammt.

3. Die Esterschwefelsäuren sind zu einem großen Teil auf die Darmfäulnis der aromatischen Eiweißbestandteile zurückzuführen.

Nun fanden aber schon Underhill und Dimick (5), Mitarbeiter Voegtlin's, daß bei Hunden nach Zufuhr arseniger Säure die Neutralschwefelausscheidung anstieg, und sahen darin eine Bestätigung der Voegtlin'schen Theorie, daß sich im Körper nach Zufuhr von Arsen komplexe Arsenschwefelverbindungen bilden.

1930 stellte Büttner ebenfalls fest, daß sich der Neutralschwefel ändern kann. Allerdings änderte er nicht bei seinen Versuchen wie Folin die Menge des Eiweißes, sondern die Art des Eiweißes. Er gab große Mengen sehr schwefelreichen Gemüses, z. B. Spargel oder auch Eier und sah den Neutralschwefel, der unter gewöhnlichen Bedingungen etwa 17% beträgt auf über 40% hinauf-

gehen. Damit war also wahrscheinlich gemacht, daß der Neutralschwefel auch beim gesunden Menschen aus der Nahrung stammen kann.

In vorliegender Arbeit sollte nun untersucht werden, ob bei Arsenmedikation die Neutralschwefelausscheidung vermehrt ist, im dem Sinne, ob nicht das Arsen, das ja im Allgemeinen den Stoffwechsel im Sinne einer Oxydationshemmung beeinflußt, auch in Speziellen den Eiweißstoffwechsel im gleichen Sinne verändert. Auf die Voegtlin'sche Theorie über die Erhöhung des Neutralschwefels im Urin durch das Arsen werde ich am Schlusse noch einmal zurück kommen.

Methodik.

Alle drei Schwefelfractionen wurden gravimetrisch bestimmt. Die Ausführung geschah folgendermaßen:

1. Bestimmung der Sulfate: 5 ccm Harn + 95 ccm Wasser + 2 ccm konzentrierte Salzsäure werden bis zum Sieden erhitzt. Dann setzt man 10 ccm einer 10%igen Bariumchloridlösung zu. Nach 1—2 stündigem Stehen filtriert man in der üblichen Weise durch mit Asbest beschickte, geglühte und auf Gewichtskonstanz gewogene Goochtiiegel. Darauf wurde mit siedendem Wasser bis zum Verschwinden der Kongopagierreaktion gewaschen, die Tiegel im Trocknen getrocknet, geglüht, in einen Exsiccator gesetzt, nach Erkalten herausgenommen und nach 1—2stündigem Stehen im Wägeraum gewogen. Die Einwage mit 0,1373 multipliziert, ergibt die Menge Schwefel in 5 ccm Urin.

2. Bestimmung der Gesamtschwefelsäuren: 5 ccm Harn + 35 ccm Wasser + 10 ccm HCl werden in einem Becherglas in kochendes Wasser gesetzt und 15 Minuten darin belassen. Dann werden 10 ccm 10%iger Bariumchloridlösung und 40 ccm Wasser hinzugegeben und weiter wie oben verfahren. Hierbei entweichen keine flüchtigen Schwefelverbindungen.

3. Bestimmung des Gesamtschwefels: 5 ccm Harn + 5 ccm Benedikt'sches Reagenz (50 g KClO_3 , 200 g $\text{Cu}[\text{NO}_3]_2$ und Aqua dest. ad 1000) + 2 ccm rauchender Salpetersäure + 1 g Natriumnitrat werden in einem flachen glühfesten Porzellanschälchen vollständig eingedampft. Dann werden die Schalen auf Asbest gesetzt und weiter bis zur Rotglut erhitzt, dann der Asbest fortgenommen und 5 Minuten auf freier Flamme geglüht. Die Steigerung der Hitze muß sehr vorsichtig vor sich gehen, damit nichts verspritzt. In die noch ziemlich heiße Schale gibt man noch 2 ccm HCl conc., indem man tropfenweise am Rande mit der Pipette herumfahrend den Rückstand zur Mitte spült. Darauf wird vorsichtig noch einmal erhitzt

amit Salpeter- und Chlorsäure vollständig entfernt werden, da bei Gegenwart von Salpeter- oder Chlorsäure das Bariumsulfat bedeutende Mengen Bariumnitrat bzw. Chlorat enthält. Nach dem Erkalten gibt man 5 ccm HCl (1 Teil konzentrierte + 5 Teile Wasser) hinzu, und erhitzt noch vorsichtig bis sich der gesamte Rückstand vollständig gelöst hat. Man gießt nun die absolut klare, grüne Flüssigkeit in ein Kölbchen, spült die Schale einmal mit 2 ccm HCl (1:5) und zweimal mit je 40 ccm Wasser nach, erhitzt bis zum Sieden und fügt 10 ccm einer 10%igen Bariumchloridlösung hinzu. Man verfährt dann weiter wie oben beschrieben. Auch hierbei entweichen keine flüchtigen Schwefelverbindungen. Die Verbrennung mit Benedikt'schem Reagenz ist vollständig.

Die Fehlerbreite in den Doppelanalysen im Harn ist äußerst gering. Bei exaktem Arbeiten sind die Differenzen zwischen den Doppelanalysen nicht größer als 1,0%.

Die Berechnung der Esterschwefelsäuren geschah durch Abziehen des Sulfateschwefels von den Gesamtschwefelsäuren, die Berechnung des Neutralschwefels durch Abzug der gesamten Schwefelsäuren vom Gesamtschwefel.

Entnommen aus Büttner: Untersuchungen über den Schwefelstoffwechsel, Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Band 72, 3. und 4. Heft.

Versuche und Versuchsergebnisse.

a.) Vorversuch: Ich untersuchte in einem Vorversuch die Wirkung des Arsens auf den Schwefelstoffwechsel bei einer 22jährigen Basedowkranken (siehe Tabelle I). Um möglichst gleiche Eiweißmengen täglich zuzuführen, war die Patientin auf eine möglichst konstante Kost gesetzt worden.

Auffällig war vor Allem, daß die Patientin im Vergleich zu den drei folgenden Versuchen sehr viel Schwefel ausschied. Parallelversuche bei Patienten mit der gleichen Erkrankung wurden nicht gemacht. Doch liegt die Annahme sehr nahe, daß die vermehrte Schwefelausscheidung nicht allein mit der eiweißreichen Nahrung der Patientin zusammenhängt, sondern hauptsächlich mit dem gesteigerten Eiweißzerfall und dem beschleunigten Stoffwechsel überhaupt, der eins der Hauptkriterien des Hyperthyreoidismus ist.

Ich fand in der ersten Periode der Bestimmungen, in der Arsen als Arsenferratose, 2 Eßlöffel täglich per os gegeben wurde, Schwefelmengen, die sich im Vergleich zu denen, die ich in der zweiten Periode feststellte, in der das Arsen abgesetzt war, ganz merklich unterschieden. Besonders auffällig war, daß in dem Augenblick, in dem das Arsen abgesetzt wurde, sofort die Gesamtschwefelausscheidung erheblich vermehrt war. Der Mittelwert des Gesamt-

Tabelle I.

M. Wilhelmine, 22 Jahre, Basedow.

Datum	ccm	Spez. Gew.	Sulfat- schwefel		Ester- schwefel		Neutral- schwefel		Ges. schw. g	Bemerk.
			g	‰	g	‰	g	‰		
18. 6. 31	750	1020	0,590	60,0	0,076	9,7	0,367	30,3	1,033	Arsenferratosen
19. 6. 31	500	1019	1,249	70,2	0,124	7,0	0,364	22,8	1,737	Arsenferratosen
20. 6. 31	375	1021	0,891	61,5	0,077	5,3	0,479	33,2	1,447	Arsenferratosen
22. 6. 31	425	1020	0,989	68,6	0,070	4,9	0,385	26,5	1,444	Arsenferratosen
23. 6. 31	725	1019	0,906	74,9	0,109	9,0	0,199	16,1	1,214	Arsenferratosen
24. 6. 31	1000	1017	1,909	68,2	0,384	13,7	0,508	18,1	2,801	Arsenferratosen
25. 6. 31	625	1020	1,339	75,2	0,050	2,8	0,395	22,0	1,784	Arsenferratosen
26. 6. 31	625	1022	1,322	71,0	0,103	5,6	0,437	23,4	1,862	Arsenferratosen
27. 6. 31	750	1017	1,668	76,9	0,155	7,1	0,350	16,0	2,173	kein Arsen
28. 6. 31	1375	1022	2,945	82,0	0,076	2,1	0,566	15,9	3,587	kein Arsen
29. 6. 31	1000	1019	2,375	72,2	0,275	8,3	0,635	19,5	3,285	kein Arsen
30. 6. 31	625	1025	2,162	84,1	0,034	1,3	0,378	14,6	2,574	kein Arsen
1. 7. 31	750	1025	2,070	90,7	0,031	1,4	0,165	7,9	8,275	kein Arsen
2. 7. 31	625	1020	1,236	85,2	0,051	3,6	0,155	11,2	1,451	kein Arsen
3. 7. 31	750	1022	2,327	85,5	0,062	2,3	0,330	12,2	2,719	kein Arsen
4. 7. 31	325	1026	1,849	80,7	0,062	2,8	0,381	16,5	2,292	kein Arsen
5. 7. 31	625	1026	2,471	81,8	0,172	5,7	0,379	12,5	3,022	Arsenferratosen
6. 7. 31	750	1020	1,668	67,5	0,268	10,8	0,536	21,7	2,472	Arsenferratosen
7. 7. 31	750	1020	0,834	68,4	0,124	10,1	0,257	21,5	1,215	Arsenferratosen
8. 7. 31	1250	1019	1,991	79,0	0,172	6,8	0,360	14,2	2,523	Arsenferratosen
9. 7. 31	625	1014	1,193	70,5	0,172	10,2	0,326	19,3	1,691	Arsenferratosen
10. 7. 31	1500	1017	3,007	72,3	0,206	4,9	0,949	22,8	4,162	Arsenferratosen
11. 7. 31	500	1022	1,215	83,8	0,103	7,1	0,131	9,1	1,449	kein Arsen
12. 7. 31	1350	1020	2,817	78,0	0,334	9,3	0,463	12,7	3,614	kein Arsen
13. 7. 31	1250	1019	2,437	81,5	0,240	8,0	0,309	10,5	2,986	kein Arsen
14. 7. 31	1250	1017	1,442	70,0	0,275	13,3	0,343	16,7	2,060	kein Arsen
15. 7. 31	875	1021	1,802	78,7	0,180	7,9	0,312	13,4	2,294	kein Arsen
Mittelwerte:										
18.—26. 6. 31			1,149	68,7	0,124	7,2	0,392	24,1	1,665	Arsen
27. 6.—4. 7. 31			2,079	82,2	0,093	3,4	0,370	14,4	2,542	kein Arsen
5.—10. 7. 31			1,861	73,3	0,186	8,1	0,460	18,7	2,507	Arsen
11.—15. 7. 31			1,943	78,4	0,226	9,1	0,312	12,5	2,481	kein Arsen

schwefels, der 1,67 g pro die in der Arsenperiode betrug, stieg in der arsenfreien Zeit auf 2,5 g. Außerdem und darauf kam es mir besonders an, konnte ich feststellen, daß der Neutralschwefel erheblich sank. Er fiel relativ und absolut. Absolut von 0,39 g auf 0,37 g und relativ von 24 auf 14 Prozent als Mittelwerte. Gleichzeitig ging der Sulfatschwefel relativ und absolut ganz beträchtlich in die Höhe von 1,15 g auf 2,1 g und von 69 Prozent auf 82%. Es sei noch erwähnt, daß an dem Tage, an dem ich die sehr hohe Esterschwefelausscheidung von 13,7% feststellte, zufällig eine Indikanreaktion angestellt wurde, weil die Patientin über starke Leibschmerzen und Durchfälle klagte. Die Reaktion war stark positiv.

Und nun erhielt die Patientin wieder 6 Tage lang 2 Eßlöffel Arsenferratosen täglich. Die Gesamtschwefelausscheidung änderte sich

kaum. Jedoch ging die Neutralschwefelausscheidung wieder prompt, sowohl relativ wie absolut, in die Höhe, und zwar 0,37 g auf 0,46 g und von 14,4 auf 18,7% als Mittelwerte. Der Neutralschwefel stieg also absolut mehr und relativ weniger an als er vorher gefallen war. Gleichzeitig sank relativ und absolut der Sulfatschwefel, von 2,1 auf 1,86 g und von 82% auf 73%. Dieser ging also nicht in demselben Maße herunter, wie er vorher gestiegen war. Als das Arsen wieder abgesetzt wurde, ging die Neutralschwefelausscheidung wieder prompt und zwar beträchtlich zurück. Sie fiel von 0,46 g auf 0,31 g und von 18,7 auf 12,5%. In ungefähr demselben Maße stieg der Sulfatschwefel wieder an, von 1,86 g auf 1,94 g und von 73% auf 78%.

Tabelle II.

3., Frz., 12 J., Polyarthritis rheumatica, abgeklungene Endocarditis.

Datum	ccm	Spez. Gew.	Sulfat-schwefel		Ester-schwefel		Neutral-schwefel		Ges. schw.	Bemerk.
			g	‰	g	‰	g	‰	g	
10.12.31	1050	1023	0,677	78,8	0,095	11,1	0,092	10,1	0,864	kein Arsen
11.12.31	1200	1020	0,652	88,2	0,053	7,1	0,039	4,7	0,743	kein Arsen
12.12.31	1200	1022	0,702	85,6	0,076	9,2	0,040	5,2	0,816	kein Arsen
13.12.31	1000	1025	0,667	86,8	0,041	5,3	0,060	7,9	0,768	kein Arsen
14.12.31	1300	1024	1,050	70,0	0,160	10,7	0,293	19,3	1,503	Arsylen
15.12.31	1000	1025	0,508	71,5	0,044	6,2	0,162	22,3	0,714	Arsylen
16.12.31	1000	1028	0,651	69,2	0,124	13,2	0,168	17,6	0,943	Arsylen
17.12.31	1400	1025	0,937	71,0	0,088	6,6	0,292	22,4	1,353	Arsylen
18.12.31	1350	1025	1,242	62,4	0,167	8,4	0,578	29,2	1,987	Arsylen
19.12.31	1100	1025	1,003	70,1	0,124	8,7	0,308	21,2	1,434	Arsylen
20.12.31	1250	1025	0,961	82,9	0,072	6,2	0,124	10,9	1,157	kein Arsen
21.12.31	1400	1024	1,238	84,2	0,085	5,8	0,146	10,0	1,469	kein Arsen
22.12.31	1000	1027	0,725	83,3	0,045	5,0	0,099	11,7	0,869	kein Arsen
23.12.31	1200	1020	0,830	86,4	0,026	2,7	0,106	10,9	0,962	kein Arsen
Mittelwerte:										
Vorbestimmungen:			0,673	84,9	0,066	8,2	0,056	6,9	0,759	kein Arsen
Hauptbestimmg.			0,905	69,0	0,116	9,0	0,300	22,0	1,321	Arsylen
Nachbestimmungen:			0,939	84,2	0,057	4,9	0,119	10,9	1,115	kein Arsen

während die Gesamtschwefelausscheidung im Mittel sich kaum veränderte. Auffällig in den beiden letzten Versuchsperioden ist ferner, daß die Esterschwefelausscheidung ziemlich hoch war, ohne daß die Patientin über irgendwelche Darmbeschwerden zu klagen hatte. Vielleicht bestand zu dieser Zeit eine erhöhte Darmfäulnis, die aber keine Beschwerden machte.

b. Hauptversuche:

Alle drei Hauptmenscherversuche zeigen ungefähr dieselben Ergebnisse. Ich möchte sie aber doch gesondert besprechen.

1. Hauptversuch (siehe Tabelle II.) bei einem 12jährigen Patienten mit Polyarthritis rheumatica und fast abgeklungener Endocar-

ditis. Ich untersuchte 4 Tage die Schwefelausscheidung, dann wurde dem Patienten täglich 1 ccm Arsylen (von der Firma Hoffmann-Laroche) = 22,5 mg Arsen 6 Tage intramuskulär injiziert. Die Gesamtschwefelausscheidung wurde größer und stieg von 0,76 g auf 1,32 g pro die (als Mittel). Der Sulfatschwefel stieg absolut, ging aber relativ stark herunter, von 0,67 g auf 0,91 g und von 85% auf 69%. Der Esterschwefel stieg relativ wenig und absolut stark. Am auffallendsten war aber wieder die Veränderung des Neutralschwefels. Dieser ging relativ und absolut sehr stark in die Höhe, er stieg von 0,05 g auf 0,3 g, versechsfachte sich also, und von 6,9% auf 22%. Als das Arsen wieder abgesetzt wurde, ging der Gesamtschwefel wieder herunter von 1,3 g auf 1,1 g. Der Sulfatschwefel stieg relativ unabsolut an, von 0,9 g auf 0,94 g und von 69% auf 84%. Der Esterschwefel ging wieder stark zurück. Der Neutralschwefel fiel wieder von 0,3 g auf 0,12 g und von 22% auf 10,9%. Die Indikanreaktion vom 24. und 25. XII. war positiv, wie überhaupt auffällt, daß die Esterschwefelausscheidung während der ganzen Arsenperiode ziemlich hoch war. Vielleicht war dies nicht nur ein Ausdruck erhöhter Darmfäulnis, sondern auch verminderter Oxydationsfähigkeit des Körpers.

Tabelle III.

M., Karl, 12 Jahre, Bronchitis, Bronchiektasen.

Datum	Spez. ccm	Gew.	Sulfat-schwefel g	%	Ester-schwefel g	%	Neutral-schwefel g	%	Ges. schw. g	Bemerk.
20.12.31	800	1026	0,499	94,0	0,011	2,0	0,018	4,0	0,528	kein Arsen
21.12.31	1025	1015	0,611	80,4	0,065	8,5	0,086	11,1	0,762	kein Arsen
22.12.31	700	1029	0,599	88,2	0,035	5,1	0,044	6,7	0,678	kein Arsen
23.12.31	1000	1024	0,590	85,3	0,033	4,8	0,066	9,9	0,689	kein Arsen
24.12.31	800	1029	0,715	70,2	0,081	8,0	0,224	21,8	1,021	Arsylen
25.12.31	950	1019	0,616	77,9	0,015	2,0	0,157	20,1	0,788	Arsylen
26.12.31	900	1023	0,601	76,0	0,030	3,8	0,161	20,2	0,792	Arsylen
27.12.31	950	1020	0,707	66,0	0,104	9,7	0,257	24,3	1,068	Arsylen
28.12.31	900	1020	0,764	73,5	0,021	2,0	0,250	24,5	1,035	Arsylen
29.12.31	850	1022	0,649	74,5	0,023	2,7	0,196	22,8	0,868	Arsylen
30.12.31	750	1025	0,701	84,4	0,041	5,0	0,087	10,6	0,829	kein Arsen
31.12.31	850	1021	0,934	85,7	0,051	4,7	0,107	9,6	1,092	kein Arsen
1. I. 32	800	1021	0,888	85,3	0,035	3,4	0,116	11,3	1,039	kein Arsen
2. I. 32	850	1023	1,026	85,5	0,047	3,9	0,124	10,6	1,197	kein Arsen
Mittelwerte:										
Vorbestimmungen:			0,571	87,0	0,036	5,1	0,056	7,9	0,663	kein Arsen
Hauptbestimmg.			0,675	72,0	0,046	4,7	0,208	23,3	0,929	Arsylen
Nachbestimmungen:			0,887	85,2	0,044	4,3	0,104	10,5	1,035	kein Arsen

Der zweite Hauptversuch (siehe Tabelle III.) wurde angestellt bei einem 12jährigen Patienten mit Bronchitis und Bronchiektasen. Dieser erhielt ebenfalls, nachdem 4 Tage lang die Gesamtschwefel-

ausscheidung untersucht worden war, pro die 1 ccm Arsylen intramuskulär. Die Ergebnisse sind ungefähr dieselben wie im ersten Hauptversuch. Die Gesamtschwefelausscheidung stieg gegenüber der Vorperiode in der Hauptperiode von 0,66 g auf 0,93 g. Der Sulfatschwefel stieg absolut und fiel relativ von 0,57 g auf 0,67 g und von 87% auf 72% als Mittelwerte. Der Esterschwefel änderte sich kaum. Der Neutralschwefel stieg absolut und relativ sehr stark an, von 0,056 g auf 0,21 g und 7,9% auf 23,3%. In der Nachperiode stieg zum Unterschied vom ersten Hauptversuch die Gesamtschwefelausscheidung nochmals, von 0,93 g auf 1,03 g. Der Sulfatschwefel stieg wieder relativ und absolut ziemlich stark, der Esterschwefel blieb wieder konstant, während der Neutralschwefel absolut und relativ wieder stark zurückging; von 0,21 g auf 0,1 g und von 23,3% auf 10,5%.

Tabelle IV.

Z., Otto, 16 Jahre, Tbc.-pulmonum, sekundäre Anämie.

Datum	ccm	Spez. Gew.	Sulfat-schwefel		Ester-schwefel		Neutral-schwefel		Ges. schw. g	Bemerk.
			g	‰	g	‰	g	‰		
20.12.31	1150	1019	0,395	83,9	0,028	6,0	0,044	10,1	0,467	kein Arsen
21.12.31	1400	1019	0,615	84,3	0,031	4,2	0,081	11,5	0,727	kein Arsen
22.12.31	1700	1020	0,663	87,2	0,028	3,7	0,077	9,1	0,767	kein Arsen
23.12.31	1000	1019	0,579	82,8	0,055	7,8	0,069	9,4	0,703	kein Arsen
24.12.31	1650	1020	0,816	74,1	0,054	4,9	0,227	21,0	1,097	Arsylen
25.12.31	1600	1017	0,874	77,4	0,053	4,6	0,206	18,0	1,133	Arsylen
26.12.31	1400	1015	0,684	77,7	0,023	2,6	0,173	19,7	0,880	Arsylen
27.12.31	1600	1015	1,107	71,0	0,097	6,2	0,352	22,8	1,556	Arsylen
28.12.31	1800	1020	0,989	70,1	0,054	3,8	0,366	26,1	1,409	Arsylen
29.12.31	1300	1020	0,789	62,1	0,100	7,9	0,378	30,0	1,267	Arsylen
30.12.31	1400	1019	0,607	86,8	0,019	2,7	0,077	10,5	0,703	kein Arsen
31.12.31	1400	1017	0,761	85,5	0,040	4,4	0,094	10,1	0,895	kein Arsen
1. I. 32	1800	1017	0,761	85,5	0,038	4,3	0,092	10,2	0,891	kein Arsen
2. I. 32	1350	1020	0,756	85,0	0,037	4,2	0,096	10,8	0,889	kein Arsen
Mittelwerte:										
Vorbestimmungen:			0,563	84,6	0,036	5,4	0,068	10,0	0,667	kein Arsen
Hauptbestimmg.			0,876	72,2	0,063	5,0	0,284	22,9	1,223	Arsylen
Nachbestimmungen:			0,721	85,7	0,036	3,9	0,090	10,4	0,847	kein Arsen

Der dritte Hauptversuch (siehe Tabelle IV.) wurde auf dieselbe Weise, allerdings mit 2 ccm Arsylen pro die bei einem 16jährigen Patienten mit Tbc.-pulmonum und sekundärer Anämie angestellt. Die Ergebnisse entsprechen denen der beiden ersten Hauptversuche. Auch hier stieg in der Hauptperiode die Gesamtschwefelausscheidung, und zwar von 0,66 g auf 1,22 g. Der Sulfatschwefel stieg wieder absolut und fiel relativ, von 0,56 g auf 0,87 g und von 84,6% auf 72%. Der Esterschwefel stieg absolut etwas, blieb aber relativ konstant, während der Neutralschwefel relativ und absolut wieder stark in die Höhe ging, von 0,07 g auf 0,28 g, vervierfachte sich also,

und von 10% auf 23%. In der Nachperiode fiel der Gesamtschwefel wieder von 1,2 g auf 0,85 g. Der Sulfatschwefel fiel absolut und stieg relativ von 0,88 g auf 0,72 g und von 72% auf 86%. Der Esterschwefel fiel relativ und absolut. Ebenfalls ging der Neutralschwefel wieder sehr stark zurück, von 0,28 g auf 0,09 g und von 23% auf 10%.

Obwohl bei den vorhergehenden Bestimmungen die Versuchspersonen auf möglichst konstante Kost gesetzt waren, wird der kritische Beobachter doch einwenden können, daß die Aenderungen der Schwefelausscheidungen in der Hauptsache auf Aenderungen in der Schwefelzufuhr beruhen könnten. Um dieses Argument von vornherein auszuschalten, wurde die Schwefelausscheidung bei Ratten, die auf absolut konstante Kost gesetzt waren, untersucht.

Methodik (nach Büttner): Die Ratten wurden in einen Drahtkäfig gesetzt, der auf einem Teller stand, in dem sich der Urin sammelte. In den Teller wurden zur Vermeidung von Zersetzungen 10 Tropfen einer 3%igen Thymollösung gegeben. Jeden Morgen wurde der Harn quantitativ in ein Kölbchen gespült, auf 100 ccm aufgefüllt, und dann der Schwefel wie oben beschrieben bestimmt.

Die Ratten bekamen schon 2 Tage vor Beginn des Versuchs ein Standardfutter, und zwar Ratte I und II 20 g und Ratte III 25 g pro die. Die Tiere fraßen das Futter fast immer völlig auf. Das Futter reichte aus, um eine 100–120 g schwere Ratte auf dem gleichen Gewicht zu halten. Das Futter wurde bereitet aus: 100 g Brot (ohne Rinde, 2 Tage alt), 100 g frischer Milch, 20 g Margarine, 10 g Gelatine.

Tabelle V.

Ratte I, am 5. V. auf Standardkost gesetzt, Futter 20 g pro die.

Datum	Ges. Schw. mg	Sulfat-schwefel mg	%	Ester-schwefel mg	%	Neutral-schwefel mg	%	Bemerkungen
8. 5.	23,9	15,9	61,3	3,7	15,5	4,3	22,7	kein Arsen
9. 5.	23,9	15,9	61,3	3,7	15,5	4,3	22,7	kein Arsen
10. 5.	30,6	23,2	75,7	2,3	7,8	5,1	16,5	kein Arsen
11. 5.	30,6	23,2	75,7	2,3	7,8	5,1	16,5	kein Arsen
12. 5.	39,0	19,7	50,6	2,4	6,1	16,9	43,3	0,1 mg Arsentrioxyd
13. 5.	39,0	19,7	50,6	2,4	6,1	16,9	43,3	0,1 mg Arsentrioxyd
14. 5.	36,9	24,2	65,3	1,1	3,2	11,6	31,9	0,2 mg Arsentrioxyd
15. 5.	36,9	24,2	65,3	1,1	3,2	11,6	31,9	0,2 mg Arsentrioxyd
16. 5.	41,4	24,2	58,3	7,4	23,8	9,8	27,9	kein Arsen
17. 5.	40,0	33,5	83,8	1,0	2,5	5,5	13,7	kein Arsen
18. 5.	40,0	33,5	83,8	1,0	2,5	5,5	13,7	kein Arsen
19. 5.	32,0	20,5	64,2	6,0	18,7	5,5	17,1	kein Arsen
Mittelwerte:								
	28	20	71,4	3	10,8	5	17,8	Vorperiode
	38	22	58,0	2	5,2	14	36,8	Hauptperiode
	37	26	70,2	4	10,9	7	18,9	Nachperiode

Der erste Rattenversuch (siehe Tabelle V.) zeigte die Parallele zu den Menschenversuchen am deutlichsten. Ich fand auch hier in der Arsenperiode ziemlich stark gesteigerten Gesamtschwefel, gegenüber der Vorperiode. Der Sulfatschwefel war absolut etwas gestiegen und relativ stark gefallen. Die Esterschwefelausscheidung war vermindert. Der Neutralschwefel stieg in der Hauptperiode absolut und relativ sehr hoch, und zwar von 5 mg auf 14 mg und von 18% auf 37%. In der Nachperiode war die Gesamtschwefelausscheidung kaum verändert, die Sulfat- und Esterschwefelausscheidungen stiegen absolut und relativ sehr deutlich an, der Neutralschwefel ging stark zurück, und zwar von 14 auf 7 mg und von 37% auf 19%.

Tabelle VI.

Ratte II, am 12. II. auf Standardkost gesetzt, Futter 20 g pro die.

Datum	Ges. Schw. mg	Sulfat-schwefel mg	Sulfat-schwefel %	Ester-schwefel mg	Ester-schwefel %	Neutral-schwefel mg	Neutral-schwefel %	Bemerkungen
14. 2.	83	25	30,1	3	3,7	55	66,2	kein Arsen
15. 2.	60	18	30,0	2	3,4	40	66,6	kein Arsen
16. 2.	73	25	34,3	2	2,7	46	63,0	kein Arsen
17. 2.	73	25	34,3	2	2,7	46	63,0	kein Arsen
18. 2.	80	17	21,3	6	7,5	54	71,2	0,8 mg Arsentrioxyd
19. 2.	81	12	14,8	6	7,4	63	77,8	kein Arsen
20. 2.	68	8	11,7	10	14,7	50	73,6	0,12 mg Arsentrioxyd
21. 2.	65	11	16,9	13	20,1	41	63,0	0,20 mg Arsentrioxyd
22. 2.	55	9	16,3	8	14,5	38	69,2	kein Arsen
23. 2.	55	9	16,3	8	14,5	38	69,2	kein Arsen
24. 2.	70	11	15,7	9	12,8	50	71,5	kein Arsen
Mittelwerte:								
	72	23	31,9	2	2,8	47	65,3	Vorperiode, kein Ars.
	73	12	16,5	9	12,3	52	71,2	Arsenperiode
	60	10	16,1	8	13,9	42	70,0	Nachperiode

Der zweite Rattenversuch (siehe Tabelle VI) zeigte keine erheblichen Differenzen der Gesamtschwefelausscheidung der Arsenperiode zu der der Vorperiode. Der Sulfatschwefel ging ungemein tief herunter, sowohl absolut wie relativ, von 23 mg auf 12 mg und von 32% auf 16,5%. Der Esterschwefel stieg sehr hoch, von 2 mg auf 9 mg, und von 3% auf 12%. Der Neutralschwefel ging relativ und absolut sehr deutlich in die Höhe, von 47 mg auf 52 mg und von 65% auf 71%. In der Nachperiode ging die Gesamtschwefelausscheidung stark zurück, der Sulfatschwefel fiel absolut etwas relativ kaum, der Esterschwefel fiel absolut, stieg aber relativ noch weiter bis 14%. Der verminderte Gesamtschwefel war in der Hauptsache verursacht durch die sehr stark zurückgegangene absolute Neutralschwefelmenge, von 52 mg auf 42 mg. Relativ sank dieser bei weitem nicht so stark, er ging von 71,2% auf nur 70,0% als Mittelwerte.

Tabelle VII.

Ratte III. am 15. III. auf Standardkost gesetzt. Futter 25 g pro die

Datum	Ges. Schw. mg	Sulfat-schwefel mg	%	Ester-schwefel mg	%	Neutral-schwefel mg	%	Bemerkungen
17. 3.	63	14	22,2	3	4,8	46	73,0	kein Arsen
18. 3.	45	13	28,8	4	8,9	28	62,3	kein Arsen
19. 3.	51	23	45,0	2	4,0	26	51,0	kein Arsen
20. 3.	46	17	36,9	4	8,7	25	54,4	kein Arsen
21. 3.	56	15	26,8	2	4,6	39	69,8	kein Arsen
22. 3.	22	15	68,3	2	9,0	5	22,7	kein Arsen
23. 3.	22	15	68,3	2	9,0	5	22,7	kein Arsen
24. 3.	58	24	41,3	2	3,5	32	55,2	0,2 mg Arsentrioxyd
25. 3.	78	25	31,2	3	4,6	50	64,2	0,2 mg Arsentrioxyd
26. 3.	56	0	0	0	0	56	100,0	0,2 mg Arsentrioxyd
27. 3.	68	21	30,8	2	3,0	45	66,2	0,2 mg Arsentrioxyd
28. 3.	50	13	26,0	7	14,0	30	60,0	kein Arsen
29. 3.	32	13	40,7	4	12,4	15	46,9	kein Arsen
30. 3.	32	13	40,7	4	12,4	15	46,9	kein Arsen
31. 3.	60	14	23,3	8	13,5	38	63,2	kein Arsen
Mittelwerte:								
	44	16	36,3	3	6,8	25	56,9	Vorperiode, kein As
	65	17	26,2	2	3,0	46	70,8	Haupt-As-Periode
	44	13	29,5	6	13,6	25	56,9	Nachperiode

Im dritten Rattenversuch (siehe Tabelle VII.) war ebenfalls in der Arsenperiode die Gesamtschwefelausscheidung erheblich vermehrt, stieg von 44 mg auf 65 mg. Der Sulfatschwefel stieg absolut etwas, während er relativ stark fiel, von 16 mg auf 17 mg, und von 36% auf 26%. Der Esterschwefel ging relativ und absolut etwas zurück, während der Neutralschwefel wieder sehr stark, sowohl relativ wie absolut, stieg, von 25 mg auf 46 mg und von 57% auf 71%. In der Nachperiode fiel der Gesamtschwefel wieder auf 44 mg (genau wie in der Vorperiode), der Sulfatschwefel ging absolut herunter, und relativ hinauf, der Esterschwefel stieg stark von 2 auf 6 mg und von 3% auf 13,6%. Der Neutralschwefel fiel um genau so viel, wie er in der Hauptperiode gestiegen war, von 46 auf 25 mg und von 71% auf 57%.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Wirkung des Arsens auf den Schwefelstoffwechsel untersucht werden.

Ich fand bei allen Bestimmungen, außer im Vorversuch, in der Zeit, in der Arsen gegeben wurde, eine deutliche Vermehrung der Gesamtschwefelausscheidung. Eine Erklärung hierfür kann ich nicht geben.

Außerdem stellte ich in allen Versuchen, ohne jede Ausnahme, immer in den Arsenperioden eine erhöhte Neutralschwefelausscheidung fest, also auch im Vorversuch. Dasselbe fanden schon bei Ratten U n d e r h i l l und D i m i c k (5), die deshalb annahmen, daß die Voegtlin'sche Theorie über die Bildung komplexer Arsenschwefelverbindungen im Organismus zu Recht bestünde. Diese Erklärung ist aber wegen der Mengenverhältnisse nicht ganz einleuchtend. 1 ccm Arsylen enthält 22,5 mg Arsen, also das 8—20fache anderer As-Präparate. Auf die Zufuhr von dieser Menge reagiert der Organismus mit einer Mehrausscheidung von Neutralschwefel von 0,244 g im ersten Hauptversuch, d. h. die Neutralschwefelmehrausscheidung ist 10 mal so groß, wie die Arsenzufuhr, im zweiten Hauptversuch 8 mal so groß, und im dritten 6 mal so groß. B ü t t n e r (7) fand bei Ratten die Neutralschwefelmehrausscheidung um 25—50 mal so groß wie die Arsenzufuhr. Die Theorie von V o e g t l i n ist darnach ziemlich unwahrscheinlich gemacht, denn es wird kaum möglich sein, daß das Arsen soviel Schwefel binden kann.

Vom Neutralschwefel glaubte man bisher, daß er allein aus dem endogenen Stoffwechsel stammen könnte; d. h. das Arsen müßte bei der vorhandenen Neutralschwefelvermehrung im Urin den endogenen Stoffwechsel beschleunigen, respektive Eiweißzerfall herbeiführen. Aber gerade das Gegenteil ist von L i e b e s n y und V o g l (3) und K r a m a r und T o m s c i k (4) bewiesen worden. Diese stellten, wie ich eingangs ausführte, fest, daß das Arsen eine typische Oxydations- und Stoffwechsel-hemmende Eigenschaft hat, und nur die assimilatorischen Prozesse beschleunigt. Darnach wird also Körpersubstanz gewonnen und nicht, wenn der Neutralschwefel nur aus dem endogenen Stoffwechsel stammen würde, mehr Körpersubstanz verbrannt.

Eine andere Erklärung liegt viel näher und ist auch viel wahrscheinlicher. Diese fußt gerade auf der typischen Eigenschaft des Arsens, den Stoffwechsel im Sinne einer allgemeinen Oxydationshemmung und Assimilationsbeschleunigung zu beeinflussen. Der Schwefel ist ein integrierender Bestandteil eines jeden vollwertigen Eiweißes, und gerade für den Eiweißstoffwechsel ist diese spezielle Arsenwirkung bewiesen worden. Der Schwefelstoffwechsel, der also nur einen Teil des Eiweißstoffwechsels darstellt, würde also genau wie dieser durch das Arsen beeinflusst. Da der Neutralschwefel sehr viel weniger Sauerstoff enthält wie der Sulfatschwefel und in den Arsenperioden vermehrt ist, ist diese Annahme sehr berechtigt. Der aufgenommene Schwefel würde also nicht vollkommen zu Schwefelsäure verbrannt werden, und der Neutralschwefel würde als nicht vollkommen oxydierter Schwefel in vermehrter Menge ausgeschieden.

Es ist also anzunehmen, daß das Arsen eine noch allgemeinere Wirkung auf den Stoffwechsel besitzt, als man bisher wußte.

Die drei Grundsätze, die man bisher über den Schwefelstoffwechsel hatte, bedürfen also, worauf B ü t t n e r (s. o.) bereits hinwies, sehr großer Einschränkungen. In diesem Sinne wäre der Neu-

tralschwefel im Urin nicht allein der Ausdruck des endogenen Stoffwechsels, sondern auch ein Maß der unvollkommenen Eiweiß- und Schwefelverbrennung, während der Sulfatschwefel in der Hauptsache ein Maß der vollkommenen Eiweiß- und Schwefeloxydation und nicht allein ein Ausdruck des exogenen Schwefelstoffwechsels wäre.

Zusammenfassung.

1. Bei chronischer Arsenmedikation ist im Urin der Neutralschwefel relativ und absolut gegenüber der arsenfreien Periode vermehrt.

2. Dies wird erklärt durch eine Beeinflussung des Schwefelstoffwechsels durch das Arsen im Sinne einer Oxydationshemmung.

Literatur.

- (1) Büttner: Zeitschrift f. die ges. exper. Medizin, Bd. 72, 3. u. 4. Heft, Seite 364.
- (2) Büttner: Zeitschrift f. die ges. exper. Medizin, Bd. 72, 3. u. 4. Heft, Seite 363.
- (3) Liebesny und Vogel: Klinische Wochenschrift, Jg. 2, 689, 1923.
- (4) Kramar und Tomscik: Magyar orvosi arch. **25**, 61. (1924).
- (5) Underhill und Dimick: Journal of Pharmacologie and exper. therapeutics, **32**, 359, (1928).
- (6) Folin: Americ. Journ. Physiol. **13**, 171, (1905).
- (7) Büttner: Verh. der deutschen Gesellschaft f. inn. Med. Wiesbaden 1930, Verlag Bergmann, München.



Lebenslauf.

Ich, Norbert Goldenberg, wurde geboren zu Groß-Felda (Kreis Alsfeld, Oberhessen) am 7. März 1909. Nachdem ich vier Jahre die Volksschule zu Kestrich (Kreis Alsfeld) besucht hatte, trat ich in die Quinta der Ober-Realschule zu Alsfeld ein, um hier, mit Ausnahme der Obersekunda, die ich an der Ober-Realschule zu Gießen verbrachte, zu bleiben, bis ich am 18. Februar 1927 die Prüfung der Reife bestand. In den beiden ersten Semestern studierte ich Chemie an der Universität zu Frankfurt, sattelte dortselbst im dritten Semester zur Medizin um, verbrachte meine nächsten drei Halbjahre in Gießen, um hier nach meinem sechsten Semester Vorexamen zu bestehen. Meine klinischen Halbjahre verbrachte ich in München, Köln und die letzten drei in Gießen, woselbst ich jetzt, am 12. VII. 32. meine medizinische Staatsprüfung ablegte.

Norbert Goldenberg.

